



Rx

WEVOLTIN 2.5

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần

Thành phần được chất:

Mỗi viên nén bao phim chứa: Rivaroxaban 2,5 mg

Thành phần tá dược:

Microcelac IH, Lactose Ph. Eur, Sodium Lauryl Sulfate Ph. Eur., Croscarmellose sodium Ph. Eur., Magnesium stearate Ph. Eur., Opadry 04F520021 Yellow IH (Hypromellose, Titanium Dioxide, Iron Oxide Yellow, Macrogol/PEG)

Dạng bào chế

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình tròn, hai mặt lõm, khắc “123” ở một mặt và “2.5” ở mặt còn lại

Chỉ định

Rivaroxaban phối hợp với acid acetylsalicylic (ASA) đơn trị liệu hoặc với ASA có kết hợp clopidogrel hoặc ticlopidine, được chỉ định để phòng huyết khối ở bệnh nhân người lớn sau hội chứng mạch vành cấp (ACS) có tăng các dấu ấn sinh học của tim.

Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

Đường uống

Liều khuyến cáo thông thường

Sau khi xảy ra hội chứng mạch vành cấp, liều khuyến cáo là 1 viên Rivaroxaban hàm lượng 2,5 mg, 2 lần/ngày. Bệnh nhân cũng cần uống hàng ngày 1 liều ASA từ 75-100 mg hoặc liều hàng ngày 75-100 mg ASA phối hợp với 1 liều hàng ngày 75 mg clopidogrel hoặc một liều chuẩn hàng ngày của ticlopidin.

Liệu trình điều trị

Việc điều trị được khuyến cáo trong ít nhất 24 tháng.

Bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp tiếp tục có nguy cơ bị biến cố tim mạch và do đó có thể có ích khi kéo dài điều trị.

Cách dùng và số lần dùng

Nên bắt đầu việc điều trị với Rivaroxaban 2,5 mg càng sớm càng tốt sau khi ổn định các chỉ số của biến cố hội chứng mạch vành cấp (bao gồm cả thủ thuật tái tưới máu). Nên bắt đầu dùng Rivaroxaban 2.5 mg ngay khi ngừng điều trị bằng thuốc chống đông đường tiêm.

Nên uống 1 viên nén Rivaroxaban 2.5 mg hai lần/ngày.

Có thể uống viên nén Rivaroxaban 2,5 mg có hoặc không kèm theo thức ăn.



Nếu quên liều

Nếu bệnh nhân quên một liều, cần tiếp tục dùng liều thông thường Rivaroxaban 2,5 mg tại thời điểm khuyến cáo uống viên tiếp theo.

Thông tin thêm về các đối tượng dân số đặc biệt

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Rivaroxaban chống chỉ định cho bệnh nhân có bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu dẫn đến nguy cơ chảy máu liên quan lâm sàng.

Không cần thiết điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có các bệnh gan khác.

Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế trên bệnh nhân suy gan trung bình (Child Pugh B) cho thấy có tăng đáng kể hoạt tính dược học. Không có dữ liệu lâm sàng trên bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh C).

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều khi dùng Rivaroxaban cho bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine (CrC: < 80 -50 mL/ phút) hay trung bình (CrC: < 50-30 mL/ phút)

Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế trên bệnh nhân suy thận nặng (CrC: <30 - 15 mL/ phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng lên đáng kể ở các bệnh nhân này. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng Rivaroxaban cho những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo sử dụng Rivaroxaban cho bệnh nhân có CrC <15 mL/phút.

Chuyển đổi từ các thuốc đối kháng vitamin K (VKA) sang rivaroxaban

Khi bệnh nhân chuyển đổi từ VKA sang Rivaroxaban, các giá trị INR sẽ tăng giả tạo sau khi uống Rivaroxaban. INR này không có giá trị để đo hoạt tính chống đông của Rivaroxaban, vì vậy, không nên sử dụng

Chuyển đổi từ rivaroxaban sang các thuốc đối kháng vitamin K (VKA)

Trong quá trình chuyển đổi từ Rivaroxaban sang VKA, có thể xảy ra tình trạng kháng đông không đầy đủ. Cần đảm bảo tình trạng kháng đông đầy đủ, liên tục trong bất kỳ chuyển đổi sang thuốc kháng đông thay thế nào. Cần lưu ý rằng Rivaroxaban có thể góp phần vào việc làm cho giá trị INR tăng lên.

Đối với các bệnh nhân chuyển đổi từ Rivaroxaban sang VKA, thì nên dùng đồng thời VKA cho tới khi INR > 2,0. Trong hai ngày đầu của thời gian chuyển đổi, nên sử dụng liều VKA chuẩn sau khi đã chỉnh liều VKA dựa trên xét nghiệm INR. Trong khi bệnh nhân đang dùng cả Rivaroxaban và VKA, thì không nên xét nghiệm INR trước 24 giờ (sau liều dùng Rivaroxaban trước đó nhưng trước liều dùng Rivaroxaban tiếp theo). Một khi Rivaroxaban bị gián đoạn, có thể tiến hành xét nghiệm INR với mức độ đáng tin cậy trong 24 giờ sau liều dùng cuối cùng.

Chuyển đổi từ các thuốc kháng đông dạng tiêm sang rivaroxaban

Đối với bệnh nhân hiện đang nhận được thuốc chống đông máu đường tiêm, bắt đầu với rivaroxaban 0 đến 2 giờ trước khi dùng thuốc tiêm tiếp theo (ví dụ như LMWH) hoặc tại thời điểm ngừng của một loại thuốc tiêm sử dụng liên tục (ví dụ như tiêm tĩnh mạch heparin không phân đoạn).

Chuyển đổi từ rivaroxaban sang các thuốc kháng đông dạng tiêm

Ngừng dùng Rivaroxaban và chuyển sang dùng liều đầu tiên thuốc kháng đông đường tiêm vào thời gian mà đáng lẽ sẽ dùng liều Rivaroxaban tiếp theo.

Trẻ em và thanh thiếu niên (từ sơ sinh đến 16 hoặc 18 tuổi tùy theo luật nước sở tại)

Chưa xác định được hiệu quả và tính an toàn cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi

Người cao tuổi

Không cần hiệu chỉnh liều theo lứa tuổi.

Giới tính

Trong những nghiên cứu lâm sàng, những xuất huyết niêm mạc (như chảy máu cam, lợi, tiêu hóa, niệu sinh dục bao gồm bất thường âm đạo và tăng chảy máu kinh) và thiếu máu thường được thấy nhiều hơn trong



Thời gian điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị ức chế tiểu cầu đơn trị liệu hoặc phối hợp. Vì vậy, ngoài theo dõi lâm sàng đầy đủ, thì các test xét nghiệm haemoglobin/ haematocrit có thể có giá trị phát hiện xuất huyết bị che lấp và định lượng mức độ ảnh hưởng trên lâm sàng khi xuất huyết rõ ràng, khi được xem là thích đáng.

Vài phân nhóm bệnh nhân, như được trình bày chi tiết dưới đây, có nguy cơ xuất huyết gia tăng. Do đó, việc sử dụng rivaroxaban kết hợp với liệu pháp kháng tiểu cầu phối hợp ở những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao nên cân nhắc lợi ích trong việc ngăn ngừa các biến cố xơ vữa động mạch. Ngoài ra, những bệnh nhân này phải được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của biến chứng xuất huyết và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị.

Bất kỳ trường hợp tụt giảm haemoglobin hay giảm huyết áp không giải thích được cần phải tìm ra vị trí xuất huyết.

Mặc dù điều trị với rivaroxaban không cần phải theo dõi thường quy sự phơi nhiễm thuốc, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng Yếu Tố Xa được chuẩn định có thể có ích lợi trong những trường hợp ngoại lệ mà sự am hiểu về phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp cho những quyết định về lâm sàng, v.d, quá liều và phẫu thuật cấp cứu.

Suy thận

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/phút}$), nồng độ rivaroxaban có thể tăng lên đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết.

Nên thận trọng khi sử dụng Rivaroxaban ở bệnh nhân có $\text{CrCl} 15\text{-}29 \text{ mL/phút}$. Không khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân có $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/phút}$

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình ($\text{CrCl} 30\text{-}49 \text{ mL/phút}$), nên thận trọng khi sử dụng Rivaroxaban đồng thời với các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương

Tương tác với các thuốc khác

Không sử dụng rivaroxaban cho các bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống nấm nhóm azole tác dụng toàn thân (ví dụ ketoconazole) hoặc các thuốc chống HIV ức chế protease (ví dụ ritonavir). Các thuốc này ức chế mạnh cả CYP 3A4 và P-gp. Vì vậy có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (trung bình cao gấp 2,6 lần) tới mức có thể gây tăng nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu như thuốc chống viêm không steroid (NSAID), acid acetylsalicylic (ASA) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) và tái hấp thu serotonin norepinephrine (SNRI). Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa, có thể cân nhắc điều trị dự phòng thích hợp.

Bệnh nhân được điều trị bằng rivaroxaban và thuốc chống kết tập tiểu cầu chỉ nên điều trị đồng thời với NSAID nếu lợi ích vượt trội hơn nguy cơ chảy máu.

Nguy cơ xuất huyết khác

Cũng như các thuốc chống đông khác, rivaroxaban cần được sử dụng hết sức thận trọng ở bệnh nhân có tăng các nguy cơ xuất huyết như:

- Rối loạn xuất huyết bẩm sinh hoặc mắc phải
- Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được
- Bệnh loét đường tiêu hóa đang tiến triển
- Bệnh vồng mạch do mạch máu
- Chứng giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết phổi

Nên thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân ACS và CAD/PAD:

- ≥ 75 tuổi nếu dùng đồng thời với ASA đơn trị liệu hoặc với ASA có kết hợp clopidogrel hoặc ticlopidine.
- Lợi ích-rủi ro của việc điều trị nên được đánh giá thường xuyên trên từng cá nhân.



có trọng lượng cơ thể thấp (< 60 kg) nếu dùng đồng thời với ASA đơn trị liệu hoặc với ASA có kết hợp Clopidogrel hoặc ticlopidine

- Bệnh nhân CAD bị suy tim nặng có triệu chứng. Dữ liệu nghiên cứu chỉ ra rằng những bệnh nhân này có thể được hưởng lợi ít hơn khi điều trị bằng rivaroxaban.

Bệnh nhân ung thư

Bệnh nhân có khối u ác tính có thể có nguy cơ xuất huyết và huyết khối cao hơn. Lợi ích điều trị chống huyết khối nên được cân nhắc với nguy cơ xuất huyết ở bệnh nhân đang ung thư, phụ thuộc vào vị trí khối u, phương pháp điều trị ung thư và giai đoạn bệnh. Các khối u nằm ở đường tiêu hóa hoặc đường sinh dục có liên quan đến việc tăng nguy cơ xuất huyết khi điều trị bằng rivaroxaban.

Chống chỉ định sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân có khối u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao.

Bệnh nhân thay van tim nhân tạo

Rivaroxaban không nên sử dụng để điều trị dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân vừa trải qua phẫu thuật thay van động mạch chủ qua ống thông (TAVR). Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có van tim giả; do đó, không có dữ liệu chứng minh rằng rivaroxaban cung cấp đủ khả năng chống đông máu ở những bệnh nhân có van tim nhân tạo. Điều trị bằng rivaroxaban không được khuyến cáo cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid

Thuốc chống đông máu đường uống tác dụng trực tiếp (DOAC) bao gồm rivaroxaban không được khuyến cáo cho những bệnh nhân có tiền sử huyết khối được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid, đặc biệt đối với những bệnh nhân có bộ ba dương tính (đối với thuốc chống đông máu lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng beta 2-glycoprotein I). kháng thể), điều trị bằng DOAC có thể làm tăng tỷ lệ biến cố huyết khối tái phát so với các thuốc đối kháng vitamin K.

Bệnh nhân có tiền sử đột quy và/hoặc TIA

Bệnh nhân ACS

Chống chỉ định rivaroxaban 2,5 mg trong điều trị ACS ở bệnh nhân có tiền sử đột quy hoặc TIA. Một số bệnh nhân ACS có tiền sử đột quy hoặc TIA đã được nghiên cứu nhưng dữ liệu về hiệu quả còn hạn chế cho thấy những bệnh nhân này có thể không được lợi ích từ việc điều trị.

Bệnh nhân CAD/PAD

Bệnh nhân CAD/PAD bị đột quy lỗ khuyết hoặc xuất huyết trước đó, hoặc đột quy do thiếu máu cục bộ, không do lỗ khuyết trong tháng trước đã không được nghiên cứu.

Bệnh nhân sau thủ thuật tái thông mạch máu chi dưới gần đây do PAD có triệu chứng kèm theo đột quy hoặc TIA trước đó không được nghiên cứu. Nên tránh điều trị bằng rivaroxaban 2,5 mg ở những bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp kháng tiểu cầu kết hợp.

Gây tê tủy sống/ngoài màng cứng hoặc chọc dò tủy sống

Khi tiến hành gây mê trực thần kinh não tủy (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống ở bệnh nhân có sử dụng thuốc chống huyết khối để dự phòng biến chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sẽ có nguy cơ bị khối máu tụ ở tủy sống hoặc ngoài màng cứng dẫn tới chứng liệt kéo dài. Nguy cơ của các biến chứng này thậm chí còn tăng lên khi đặt catheter ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc có ảnh hưởng tới sự cầm máu. Nguy cơ cũng tăng lên khi bị chấn thương hoặc chọc dò lặp lại tủy sống/ngoài màng cứng. Cần thường xuyên theo dõi ở bệnh nhân những dấu hiệu và triệu chứng suy giảm thần kinh (ví dụ như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng bàng quang và đại tràng). Nếu phát hiện có suy giảm thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị kịp thời ngay cho bệnh nhân. Bác sĩ cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi can thiệp vào trục thần kinh não tủy ở bệnh nhân có dùng thuốc chống đông hoặc phải dùng thuốc chống đông để ngăn ngừa huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng rivaroxaban 2,5 mg và thuốc ức chế tiểu cầu trong những tình huống này. Nên ngừng sử dụng thuốc ức chế kết tập tiểu cầu theo khuyến cáo trong thông tin kê toa của nhà sản xuất.



Để giảm nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn liên quan đến việc sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống, cần cân nhắc đặc tính dược động học của rivaroxaban. Đặt hoặc tháo ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò tủy sống được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban được ước tính là thấp. Tuy nhiên, thời điểm chính xác để đạt được tác dụng chống đông máu đủ thấp ở mỗi bệnh nhân vẫn chưa được biết.

Liều khuyến cáo trước và sau thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật khác ngoài phẫu thuật chỉnh hình khớp háng và khớp gối

Nếu cần phải có phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, cần ngừng rivaroxaban trước khi can thiệp ít nhất 12 giờ, nếu có thể và dựa trên quyết định lâm sàng của bác sĩ.

Nếu không thể trì hoãn thủ thuật, cần đánh giá nguy cơ tăng xuất huyết so với mức độ khẩn cấp của can thiệp.

Sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, cần tiếp tục dùng lại rivaroxaban càng sớm càng tốt khi tình trạng lâm sàng cho phép và khi cầm máu được thiết lập theo quyết định của bác sĩ điều trị.

Người cao tuổi

Nguy cơ xuất huyết có thể tăng theo độ tuổi.

Phản ứng da

Các phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong quá trình giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường liên quan đến sử dụng rivaroxaban. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất gặp phải các phản ứng ở giai đoạn đầu điều trị: phần lớn các trường hợp bắt đầu có phản ứng trong những tuần đầu điều trị. Nên ngừng sử dụng rivaroxaban khi lần đầu xuất hiện ban da nghiêm trọng (ví dụ: lan rộng, dữ dội và/hoặc phỏng rộp), hoặc bất kỳ triệu chứng nào khác có thể dẫn đến tổn thương niêm mạc.

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc giảm hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác dược động học

Rivaroxaban được thải trừ chủ yếu qua trung gian chuyển hóa cytochrome P450 (CYP 3A4, CYP 2J2) tại gan và bài tiết qua thận ở dạng không đổi, liên quan tới hệ thống vận chuyển P-glycoprotein (P gp) / protein đối kháng ung thư vú (Bcrp)

Ức chế CYP

Rivaroxaban không ức chế CYP 3A4 hoặc bất cứ đồng phân CYP chủ yếu nào khác.

Cảm ứng CYP

Rivaroxaban không gây cảm ứng CYP 3A4 hoặc bất cứ đồng phân CYP chủ yếu nào khác.

Ảnh hưởng tới rivaroxaban

Sử dụng đồng thời Rivaroxaban với các thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và P gp, có thể dẫn tới giảm thải trừ thuốc qua cả gan và thận, do đó sẽ làm tăng đáng kể nồng độ và thời gian tác dụng của thuốc.

Sử dụng đồng thời Rivaroxaban và thuốc chống nấm nhóm azole là ketoconazole (400 mg một lần/ngày), một thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và P gp, làm AUC trung bình ở trạng thái cân bằng của Rivaroxaban tăng lên 2,6 lần và làm Cmax trung bình tăng lên 1,7 lần, đồng thời tác dụng dược lực cũng tăng lên đáng kể.



Dùng đồng thời Rivaroxaban với ritonavir, thuốc chống HIV nhóm ức chế protease (600 mg, 2 lần/ngày), một thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và P gp, làm tăng lên rivaroxaban lần giá trị trung bình của AUC và 1,6 lần Cmax của Rivaroxaban, với tăng tác dụng dược lực của thuốc lên đáng kể.

Vì vậy không khuyến cáo sử dụng Rivaroxaban cho các bệnh nhân đang đồng thời sử dụng theo đường toàn thân các thuốc chống nấm azole hoặc các thuốc chống HIV nhóm ức chế protease.

Clarithromycin (500 mg, 2lần/ngày), cũng được coi là một thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và ức chế P-gp ở mức trung bình, làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,5 lần và Cmax tăng 1,4 lần. Sự tăng này cũng gần với biên độ biến thiên bình thường của các giá trị AUC và Cmax nên được cho là không có ý nghĩa lâm sàng.

Erythromycin (500 mg, 3lần/ngày), ức chế CYP 3A4 và P gp ở mức độ trung bình, làm tăng giá trị trung bình của AUC và Cmax của rivaroxaban lên 1,3 lần. Sự tăng này nằm trong giới hạn biên độ biến thiên bình thường của AUC và Cmax nên được cho là không có ý nghĩa lâm sàng.

Fluconazole (400 mg mỗi ngày một lần), được coi như chất ức chế CYP 3A4 vừa phải, làm tăng gấp 1,4 lần AUC trung bình và tăng 1,3 lần Cmax trung bình của rivaroxaban. Sự gia tăng này là trong biên độ biến thiên bình thường của AUC, Cmax và được coi như không có nghĩa lâm sàng.

Dùng đồng thời Rivaroxaban và rifampicin, một thuốc gây cảm ứng CYP 3A4 và P gp mạnh, làm giảm khoảng 50% AUC trung bình của rivaroxaban, đồng thời làm giảm tác dụng dược lực của thuốc. Sử dụng đồng thời rivaroxaban với các thuốc cảm ứng mạnh CYP 3A4 khác (ví dụ phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone hay St. John's Wort) cũng có thể làm giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương.

Phải sử dụng thận trọng các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 trên bệnh nhân hội chứng vành cấp, hoặc CAD hoặc PAD đã điều trị với Rivaroxaban hai lần/ngày.

Tương tác dược lực học

Khi dùng phối hợp enoxaparin (40 mg một liều duy nhất) với rivaroxaban (10 mg một liều duy nhất), đã nhận thấy có tác dụng cộng thêm trên hoạt tính kháng yếu tố Xa nhưng lại không có tác dụng cộng thêm nào trên các xét nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng tới dược động học của rivaroxaban.

Clopidogrel (liều khởi đầu 300 mg, sau đó duy trì với liều 75 mg) không gây ra tương tác dược động học (với Rivaroxaban 15mg). Tuy nhiên, trên một phân nhóm bệnh nhân có thấy tăng thời gian chảy máu không tương quan đến kết tập tiểu cầu, nồng độ P-selectin hay các mức độ thụ thể GPIIb / IIIa.

Không thấy bằng chứng lâm sàng về kéo dài thời gian chảy máu sau khi dùng đồng thời Rivaroxaban (15mg) và 500 mg naproxen. Tuy nhiên có thể có những cá thể bệnh nhân có đáp ứng dược lực học mạnh mẽ hơn thế.

Việc chuyển các bệnh nhân từ sử dụng warfarin (INR 2,0-3,0) sang Rivaroxaban (20 mg) hoặc từ Rivaroxaban (20 mg) sang warfarin (INR 2,0-3,0) làm tăng thời gian prothrombin/ INR (Neoplastin) nhiều hơn là cộng thêm vào (các giá trị INR đơn lẻ được phát hiện lên đến 12), trong khi đối với những tác động lên aPTT, thì sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa và tiềm năng thrombin nội sinh là cộng thêm vào.

Nếu muốn kiểm tra các tác dụng dược lực của Rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi, thì hoạt tính chống Yếu tố Xa, PiCT, và HepTest có thể được sử dụng vì những thử nghiệm này không bị ảnh hưởng bởi warfarin. Từ ngày thứ 4 sau khi dừng warfarin trở đi, tất cả các xét nghiệm (bao gồm cả PT, aPTT, ức chế hoạt tính của Yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh ảnh hưởng của Rivaroxaban.

Nếu muốn kiểm tra các tác dụng dược lực của warfarin trong thời kỳ chuyển đổi, việc đo lường INR có thể được sử dụng tại nồng độ Ctrough của rivaroxaban (24 giờ sau khi uống liều rivaroxaban trước đó) vì thử nghiệm này rất ít bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban tại thời điểm này.

Không có tương tác dược động học nào được phát hiện giữa warfarin và Rivaroxaban

Cũng như các thuốc kháng đông khác, có khả năng tăng nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân dùng đồng thời với SSRIs hoặc SNRIs do những ảnh hưởng của những thuốc này trên tiểu cầu đã được ghi nhận. Khi được



dùng đồng thời trong các nghiên cứu lâm sàng với rivaroxaban, tỷ lệ biến cố xuất huyết lâm sàng nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng cao hơn ở tất cả các nhóm điều trị.

Thức ăn và các sản phẩm từ sữa

Rivaroxaban có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn

Tương tác với các thông số xét nghiệm

Các xét nghiệm đo lường thông số đông máu (PT, aPTT, Hep Test®) được cho là sẽ bị ảnh hưởng bởi cơ chế tác dụng của Rivaroxaban.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Phụ nữ có thai, cho con bú và khả năng sinh sản

Khả năng sinh sản

Chỉ sử dụng Rivaroxaban cho các phụ nữ có khả năng mang thai có áp dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của Rivaroxaban trên phụ nữ mang thai.

Trên chuột và thỏ rivaroxaban cho thấy có độc tính đáng kể cho mẹ với các thay đổi rau thai liên quan đến cơ chế tác dụng của thuốc, (ví dụ biến chứng chảy máu) dẫn đến độc tính sinh sản. Không xác định được khả năng gây quái thai nguyên phát. Do nguy cơ chảy máu nội sinh và bằng chứng cho thấy Rivaroxaban qua được rau thai, nên chống chỉ định sử dụng Rivaroxaban cho phụ nữ mang thai

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của Rivaroxaban trên phụ nữ cho con bú. Ở chuột, rivaroxaban được bài tiết vào sữa.

Vì vậy, chỉ sử dụng Rivaroxaban sau khi đã ngừng cho con bú.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Ngất và chóng mặt đã được báo cáo và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và điều khiển máy móc. Bệnh nhân gặp những tác dụng ngoại ý này không nên lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Tác dụng không mong muốn

Các tần suất của ADR báo cáo với rivaroxaban được tóm tắt trong bảng dưới đây. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Tần suất được xác định như sau:

Rất phổ biến ($\geq 1 / 10$),

Phổ biến ($\geq 1 / 100$ đến $<1 / 10$),

Không phổ biến ($\geq 1 / 1,000$ đến $<1 / 100$),

Hiếm gặp ($\geq 1 / 10.000$ đến $<1 / 1.000$)

Phân loại hệ thống cơ quan	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm gặp
Các rối loạn trên máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu (bao gồm cả thông số xét nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu) ^a	



Phân loại hệ thống cơ quan	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm gặp
Rối loạn tim		Nhịp tim nhanh	
Rối loạn mắt	Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)		
Rối loạn tiêu hóa	Chảy máu nướu răng Xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng) Đau bụng và dạ dày ruột, Khó tiêu Buồn nôn Táo bón ^a Tiêu chảy Nôn mửa ^a	Khô miệng	
Rối loạn chung và bệnh tại chỗ uống thuốc	Sốt ^a Phù ngoại vi Giảm sức lực và năng lượng (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)	Cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu)	phù cục bộ ^a
Rối loạn gan mật		Suy gan	Vàng da
Rối loạn hệ thống miễn dịch		Phản ứng dị ứng Viêm da dị ứng	
Thương tích, ngộ độc và các biến chứng sau thủ thuật	xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật, và xuất huyết vết thương) đụng dập	Dịch tiết ra từ vết thương ^a	Giả phình mạch ^c
Xét nghiệm	Tăng men transaminase	Tăng bilirubin Tăng phosphatase kiềm trong máu ^a Tăng LDH ^a Tăng lipase ^a Tăng amylase ^a Tăng GGT ^a	Tăng bilirubin liên hợp (có hoặc không tăng kèm ALT)
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Đau ở đầu chi ^a	Chảy máu khớp	Chảy máu cơ
Rối loạn hệ thần kinh	Choáng váng Nhức đầu	Xuất huyết nội sọ và não Bất tỉnh	



Phân loại hệ thống cơ quan	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Xuất huyết đường tiết niệu sinh dục (bao gồm cả tiểu máu và rong kinh ^b) Suy thận (bao gồm tăng creatinine máu, tăng urê tăng) ^a		
Rối loạn đường hô hấp	Chảy máu cam Ho ra máu		
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa (bao gồm cả trường hợp không phổ biến của bệnh ngứa toàn thân) Phát ban Bầm xuất huyết dưới da Xuất huyết ở da và dưới da	Chứng mày đay	
Rối loạn mạch	Hạ huyết áp Tụ máu		

^a Quan sát thấy sau đại phẫu thuật chỉnh hình)

^b Quan sát thấy trong điều trị VTE rất phổ biến ở phụ nữ <55 tuổi

^c Được quan sát ở mức không phổ biến trong điều trị dự phòng ở bệnh nhân ACS (sau can thiệp qua da)

* Một phương pháp chọn lọc được xác định trước để thu thập biến cố bất lợi đã được áp dụng. Do tỷ lệ ADR không tăng và không có ADR mới được xác định, dữ liệu nghiên cứu COMPASS không được bao gồm trong việc tính toán tần suất của bảng này.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

Quá liều và cách xử trí

Các trường hợp hiếm gặp quá liều lên tới 1.960 mg đã được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận các biến chứng xuất huyết hoặc các phản ứng bất lợi khác. Do sự hấp thu bị hạn chế, nên hiệu quả ở mức tối đa mà không có thêm sự gia tăng phơi nhiễm trong huyết tương trung bình có thể xảy ra ở liều trên 50 mg hoặc cao hơn.

Hiện có thuốc giải độc đặc hiệu andexanet alfa đối kháng tác dụng dược lực học của rivaroxaban.

Việc sử dụng than hoạt để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban có thể được xem xét.

Xử trí xuất huyết

Nếu biến chứng xuất huyết xảy ra ở bệnh nhân dùng rivaroxaban, nên trì hoãn lần dùng thuốc tiếp theo hoặc ngưng điều trị thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán hủy khoảng 5 đến 13 giờ. Việc điều trị nên được cá nhân hóa tùy theo mức độ nghiêm trọng và vị trí xuất huyết. Điều trị triệu chứng thích hợp có thể được sử dụng khi cần thiết, chẳng hạn như nén ép cơ học (ví dụ như đối với chảy máu cam nặng), cầm máu phẫu thuật với các thủ thuật kiểm soát xuất huyết, truyền dịch và hỗ trợ huyết động học, các sản phẩm máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương tươi đông lạnh, tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc bệnh đông máu đi kèm) hoặc tiểu cầu.



Nếu xuất huyết không thể kiểm soát được bằng các biện pháp trên, thì có thể xem xét sử dụng thuốc đảo ngược yếu tố Xa đặc hiệu (andexanet alfa), đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban, hoặc thuốc thay đổi tiền đông máu đặc hiệu, như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp protrombin cô đặc được hoạt hóa (APCC) hoặc tái tổ hợp yếu tố VIIa (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện nay kinh nghiệm lâm sàng còn rất hạn chế với việc sử dụng các sản phẩm này trên những người đang dùng rivaroxaban. Khuyến cáo này cũng dựa trên dữ liệu tiền lâm sàng hạn chế. Việc sử dụng lại yếu tố VIIa tái tổ hợp sẽ được xem xét và điều chỉnh tùy theo tình trạng xuất huyết được cải thiện. Tùy thuộc vào điều kiện sẵn có hiện tại, nên hỏi ý kiến chuyên gia đông máu trong trường hợp xuất huyết nhiều.

Protamine sulfate và vitamin K không được xem là có ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban. Kinh nghiệm còn hạn chế với acid tranexamic và không có kinh nghiệm với acid aminocaproic và aprotinin ở người dùng rivaroxaban. Không có căn cứ khoa học cho lợi ích cũng như kinh nghiệm với desmopressin cầm máu toàn thân trên người dùng rivaroxaban. Do rivaroxaban gắn kết cao với protein huyết tương nên khó có thể thẩm tách.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống huyết khối

Mã ATC: B01AF01

Rivaroxaban là một chất ức chế chọn lọc cao và trực tiếp yếu tố Xa có tính sinh khả dụng theo đường uống. Sự hoạt hoá yếu tố X thành yếu tố Xa (FXa) thông qua các con đường nội sinh và ngoại sinh giữ vai trò trung tâm trong dòng thác đông máu. FXa chuyển trực tiếp prothrombin thành thrombin thông qua phức hợp prothrombinase, và cuối cùng thì phản ứng này tạo thành cục máu đông fibrin và hoạt hóa tiểu cầu bởi thrombin. Một phân tử FXa có khả năng tạo thành hơn 1000 phân tử thrombin do tính chất khuếch đại của dòng thác đông máu. Hơn nữa, tốc độ phản ứng của FXa gắn prothrombinase tăng lên 300,000 lần so với FXa tự do và gây ra sự bùng nổ tạo thành thrombin. Các chất ức chế chọn lọc FXa có thể chấm dứt quá trình bùng phát tạo thành thrombin. Hậu quả là, một số xét nghiệm đông máu toàn thể hoặc đặc hiệu bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban. Sự ức chế phụ thuộc liều của hoạt tính yếu tố Xa được quan sát thấy trên người.

Đặc tính dược động học

Hấp thu và sinh khả dụng

Rivaroxaban hấp thu nhanh với nồng độ tối đa (Cmax) khoảng 2-4 giờ sau khi uống viên thuốc.

Sự hấp thu theo đường uống của rivaroxaban là gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống khá cao (80 - 100%) đối với liều thuốc viên 10 mg, bất kể điều kiện nhịn đói/ hay đã ăn.

Dùng đồng thời với thức ăn không làm ảnh hưởng tới AUC hay Cmax của rivaroxaban ở liều 10mg. Viên Rivaroxaban 2,5 mg và 10 mg có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần Cách dùng, liều dùng”).

Tính biến thiên về dược động học của rivaroxaban ở mức vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) giới hạn từ 30% đến 40%.

Phân bố

Thuốc gắn kết cao với protein huyết tương người, khoảng 92% tới 95%, chủ yếu với thành phần albumin. Thể tích phân bố ở mức vừa phải với giá trị Vss khoảng 50L.

Chuyển hóa và thải trừ

Khoảng 2/3 liều rivaroxaban uống vào bị thoái biến do chuyển hoá, sau đó một nửa sẽ được thải trừ qua thận và phần còn lại qua phân. 1/3 liều dùng được thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu, chủ yếu qua bài tiết tích cực ở thận.



Rivaroxaban được chuyển hoá qua CYP3A4, CYP2J2, và cơ chế độc lập với CYP. Sự thoái biến do oxid hóa phân nửa morpholinone và thủy phân các liên kết amide là các vị trí sinh chuyển hoá chính. Dựa trên các nghiên cứu in vitro, rivaroxaban là chất nền của protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và Bcrp (protein đối kháng ung thư vú).

Rivaroxaban dạng không bị chuyển hoá là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người không có chất chuyển hoá tuần hoàn chủ yếu hoặc có hoạt tính nào. Với độ thanh thải cơ thể khoảng 10 L/h, có thể xếp rivaroxaban vào nhóm các thuốc thanh thải chậm. Sự thải trừ của rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán hủy từ 5 đến 9 giờ ở người trẻ tuổi và từ 11 đến 13 giờ ở người cao tuổi.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Nồng độ thuốc trong huyết tương bệnh nhân cao tuổi cao hơn so với ở bệnh nhân trẻ tuổi với các giá trị AUC trung bình cao hơn khoảng 1,5 lần, chủ yếu là do giảm độ thanh thải qua thận và toàn phần.

Giới tính

Không có khác biệt về dược động học trên lâm sàng giữa bệnh nhân nam và nữ.

Cân nặng

Những bệnh nhân ở những thái cực trọng lượng cơ thể khác nhau (<50 kg so với >120 kg) chỉ có ảnh hưởng rất ít đến nồng độ thuốc rivaroxaban trong huyết tương (< 25%).

Trẻ em và thanh thiếu niên

Chưa xác định được hiệu quả và tính an toàn cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Sự khác biệt giữa các dân tộc với nhau

Không có sự khác biệt trên lâm sàng giữa các dân tộc người da trắng, Mỹ -Phi, Tây ban nha và Bồ đào nha, Nhật bản hay Trung quốc liên quan đến dược động học và dược lực học của thuốc.

Suy gan

Ảnh hưởng của suy gan tới dược động học của rivaroxaban đã được nghiên cứu trên các bệnh nhân được phân loại theo xếp loại Child Pugh, một quy trình chuẩn trong nghiên cứu phát triển về lâm sàng. Mục đích cơ bản của xếp loại Child Pugh là để đánh giá tiên lượng của bệnh gan mạn tính, chủ yếu là xơ gan. Ở những bệnh nhân được dự định điều trị chống đông, thì khía cạnh quan trọng của suy gan là giảm tổng hợp các yếu tố đông máu bình thường tại gan. Do vấn đề này chỉ được đánh giá thông qua một trong số 5 chỉ số lâm sàng/sinh hoá cấu thành hệ thống phân loại Child Pugh, nên nguy cơ chảy máu của bệnh nhân có thể không tương quan chặt chẽ tới cách thức xếp loại này. Vì vậy quyết định điều trị chống đông cho bệnh nhân sẽ độc lập với mức độ xếp loại Child Pugh.

Rivaroxaban chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu dẫn tới các nguy cơ chảy máu trên lâm sàng.

Bệnh nhân xơ gan với tổn thương gan nhẹ (phân loại Child Pugh A) chỉ bị thay đổi rất ít về dược động học của rivaroxaban (AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,2 lần), gần như có thể so sánh với nhóm chứng khỏe mạnh. Không nhận thấy có sự khác biệt về đặc tính dược lực học giữa các nhóm này.

Ở bệnh nhân xơ gan với tổn thương gan trung bình (phân loại Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng lên đáng kể, gấp 2,3 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh, do độ thanh thải của thuốc bị giảm đáng kể, cho thấy bệnh gan nghiêm trọng. AUC của phần thuốc tự do tăng lên 2,6 lần. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa tăng lên với hệ số 2,6 khi so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh, sự kéo dài thời gian PT cũng tăng lên tương tự với hệ số 2,1. Bệnh nhân suy gan trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn tới mối tương quan PK/PD giữa nồng độ thuốc và PT tăng dốc đứng hơn.

Hiện không có dữ liệu trên bệnh nhân Child Pugh C.

Suy thận



Sự phơi nhiễm rivaroxaban tăng lên, tương quan nghịch đảo với sự suy giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua độ thanh thải creatinine.

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ (CrC từ 80-50 mL/phút), trung bình (CrC từ 50-30 mL/phút) hoặc nặng (CrC từ 30-15 mL/phút), nồng độ rivaroxaban huyết tương (AUC) tăng lên gấp 1,4; 1,5 và 1,6 lần so với trên người tình nguyện khỏe mạnh.

Sự tăng tương ứng của hiệu quả được lực học rõ ràng hơn.

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa hoặc nặng, hoạt tính ức chế yếu tố Xa nói chung tăng lên với hệ số tương ứng là 1,5; 1,9 và 2,0 khi so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh; kéo dài PT cũng tăng tương tự với hệ số tương ứng là 1,3; 2,2 và 2,4.

Không có dữ liệu trên bệnh nhân với CrC <15 mL/phút.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <15 ml/phút. Sử dụng thận trọng rivaroxaban trên bệnh nhân suy thận nặng có độ thanh thải creatinine 15-30 ml/phút.

Do có các bệnh lý nền, bệnh nhân suy thận nặng có nguy cơ bị cả chảy máu và huyết khối cao.

Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên

Điều kiện bảo quản

Bảo quản dưới 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Dược điển Châu Âu

Cơ sở sản xuất

Inventia Healthcare Limited

F1-F1/1-F-75/1, Additional Ambernath M.I.D.C., Ambernath (East) – Thane 421 506, Maharashtra State, Ấn Độ